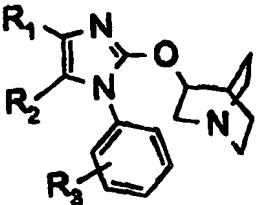


PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 453/02, A61K 31/435		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/31097 (43) Date de publication internationale: 24 juin 1999 (24.06.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02678</p> <p>(22) Date de dépôt international: 10 décembre 1998 (10.12.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/15748 12 décembre 1997 (12.12.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COURTEMANCHE, Gilles [FR/FR]; 19, allée des Mésanges, F-95270 Saint Martin du Tertre (FR). DEFOSSE, Gérard [FR/FR]; 29, rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR). CRESPIN, Olivier [FR/FR]; 8, les Châteaux Brûloirs, F-95000 Cergy (FR). BOVY, Philippe, R. [BE/FR]; 13, rue 4 Septembre, F-78750 Mareil Marly (FR).</p> <p>(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: IMIDAZOL DERIVATIVES AS MUSCARINIC M3 RECEPTOR ANTAGONISTS</p> <p>(54) Titre: DERIVES D'IMIDAZOLE EN TANT QU'ANTAGONISTES DES RECEPTEURS MUSCARINIQUES M3</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a compound of formula (I) in which: R₁ and R₂ represent, independently of each other, a hydrogen, a C₁₋₆ alkyl group, linear or branched, or together form a polymethylene -(CH₂)_n- group, n ranging between 3 and 6; and R₃ represents a hydrogen or halogen atom or a C_{1-C4} alkyl group, linear or branched, in the form of enantiomer, diastereoisomer or a mixture of those different forms including racemic mixture and its N-oxide derivatives and its additive salts to pharmaceutically acceptable acids. The invention is applicable in therapeutics.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Composé de formule (I) dans laquelle: R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire ou ramifié, ou ensemble forment un groupe polyméthylène -(CH₂)_n-, n pouvant prendre les valeurs de 3 à 6, et, R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe C₁₋₄ alkyle, linéaire ou ramifié, sous forme d'enantiomère, de diastéroisomère, ou de mélange de ces différentes formes, y compris de mélange racémique ainsi que de ses dérivés N-oxyde et de ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables. Application en thérapeutique.</p>			
 (I)			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

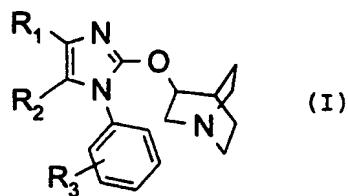
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES D'IMIDAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN
THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés d'imidazole de
5 formule générale (I)

10



15 dans laquelle :

R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire ou ramifié, ou ensemble forment un groupe polyméthylène -(CH₂)_n-, n pouvant prendre les valeurs de 3 à 6, et,
20 R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe C₁₋₄ alkyle, linéaire ou ramifié.

Les atomes d'halogène peuvent être le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

25 Dans le cadre de la présente invention, on entend par le terme C₁₋₆ alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, tel que par exemple, méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, t-butyle, n-pentyle ou etc...., de préférence un
30 groupe C₁₋₃ alkyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre, N-oxyde ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.

35

Les composés de formule générale (I) comportent un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énanthiomères ou de diastéréoisomères. Ces énanthiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs

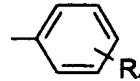
mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés préférés selon l'invention sont les composés pour lesquels R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₃ alkyle, linéaire ou ramifié, ou ensemble forment un groupe polyméthylène -(CH₂)_n-, n pouvant prendre les valeurs de 3 ou 4. Parmi ceux-ci, les composés pour lesquels R₁ et R₂ représentent ensemble un groupe polyméthylène -(CH₂)_n-, n pouvant prendre les valeurs de 3 ou 4 sont particulièrement préférés.

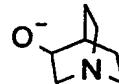
D'autre part, les composés pour lesquels R₃ représente un hydrogène sont également préférés.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par des procédés illustrés dans les schémas qui suivent, dont les conditions opératoires sont classiques pour l'homme du métier.

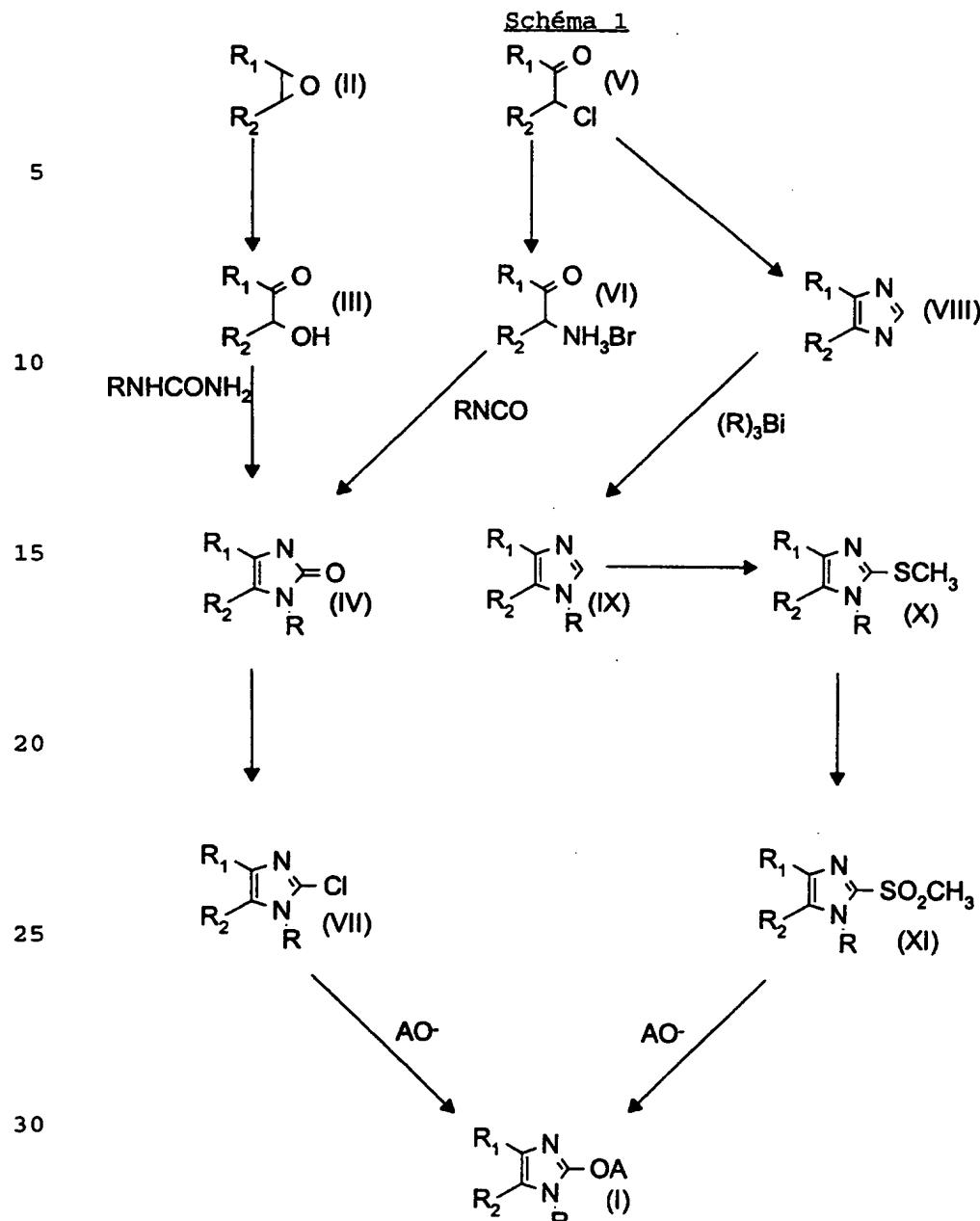
Dans la schéma 1, R représente :



R₃ étant tel que défini précédemment et AO⁻ représente l'alcoolate de 3-quinuclidinol



Selon ce schéma, on fait réagir un époxyde de formule (II), dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment, successivement avec de l'acide triflique dans du diméthylsulfoxyde puis avec de la diisopropyléthylamine pour conduire à l'hydroxycétone (III) suivant la méthode décrite par B.M. Trost dans Tetrahedron letters 29(1988), 18, 2163-66.



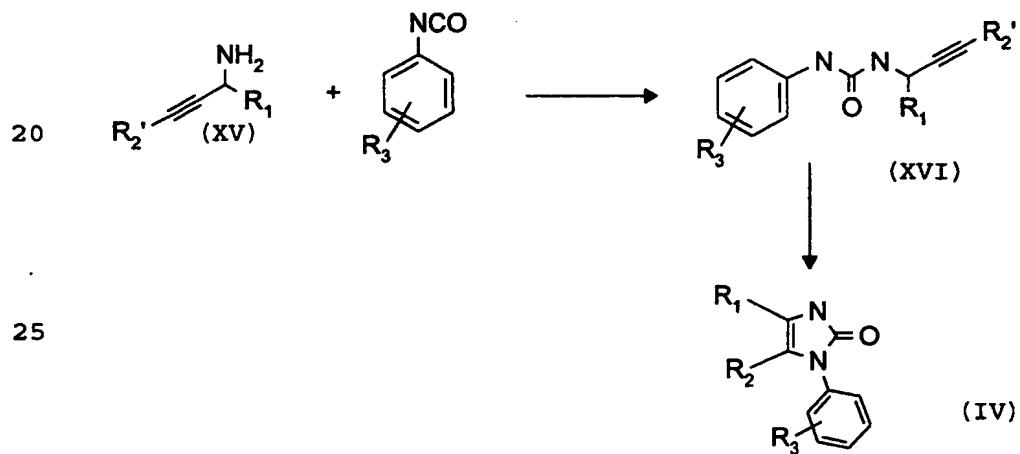
L'hydroxycétone (III) est opposée à une arylurée (RNHCONH_2), dans laquelle R est tel que défini précédemment, à 180°C dans l'hexanol, en présence éventuellement de tamis moléculaire (4 \AA), pour conduire à l'imidazolone (IV).

Cette imidazolone (IV) peut également être obtenue à partir de l' α -halocétone (V), dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que

définis précédemment, par réactions successives de phtalimide de potassium puis d'acide bromhydrique concentré et d'acide acétique, pour conduire tout d'abord au bromhydrate de l'aminocétone (VI) qui par traitement avec de l'isocyanate de phényle (RNCO), dans laquelle R est tel que défini précédemment, dans de la pyridine ou de la diméthylformamide aboutit au composé (IV).

Alternativement, lorsque R₂ représente un groupe C₁₋₆ alkyle, 10 linéaire ou ramifié, le composé de formule (IV) peut être préparé comme indiqué dans le schéma 2, selon la méthode décrite dans le brevet US3432520, R_{2'} représentant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₅ alkyle.

15

Schéma 2

30 Selon ce schéma 2, on fait réagir une propargylamine de formule (XV), dans laquelle R₂ et R_{2'} sont tels que définis précédemment, avec de l'isocyanate de phényle (R₃-C₆H₅-NCO), dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment, dans du toluène pour conduire à l'urée (XVI) qui par traitement par 35 un alcoolate alcalin, tel que le méthylate ou éthylate de sodium ou le tert-butylate de potassium, dans l'alcool correspondant, entraîne un réarrangement allénique suivi d'une cyclisation pour aboutir à l'imidazolone (IV), dans laquelle R₂ représente un groupe C₁₋₆ alkyle.

L'imidazolone (IV) est alors chauffée au reflux de l'oxychlorure de phosphore, éventuellement en présence de pentachlorure de phosphore ou d'acide chlorhydrique gazeux, pour conduire à la chloroimidazole (VII).

5

La condensation de la chloroimidazole (VII) avec un alcoolate de formule AO^- , formé par action d'une base non nucléophile tel que l'hydrure de sodium ou le ter-butylate de potassium, sur un 3-quinuclidinol (AOH), s'effectue dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide ou la N-méthylpyrrolidinone, à des températures comprises entre 20 et 120°C (bain d'huile ou four à micro-ondes) pour donner les composés de formule (I).

10 Alternativement, les composés de formule (I) peuvent être obtenus à partir d'alphahalocétone de formule (V), telle que définie précédemment, que l'on condense thermiquement à une température variant de 160°C à 180°C, avec le formamide, pour donner l'imidazole (VIII).

15 20 Cet imidazole (VIII) est alors soumis à l'action de triphényle de bismuth ((R)₃Bi), dans laquelle R est tel que défini précédemment, en présence d'acétate de cuivre et de triéthylamine dans le dichlorométhane pour conduire à l'imidazole (IX).

Le proton en position 2 de cette imidazole (IX) est alors arraché au moyen de butyllithium dans le tétrahydrofurane à des températures comprises entre -78 et -10°C. L'anion ainsi 30 formé est piégé au moyen de diméthyldisulfure pour conduire au sulfure (X).

35 Le sulfure (X) est oxydé en sulfone (XI) par exemple, par l'action de l'oxone® (peroxymonosulphate de potassium) en présence d'alumine humide.

La condensation de la sulfone (XI) avec un alcoolate de formule AO^- , formé par action d'une base non nucléophile telle que l'hydrure de sodium sur un 3-quinuclidinol (AOH),

s'effectue dans le diméthylformamide à des températures comprises entre 20 et 120°C, pour conduire aux composés de formule (I).

- 5 Le 3-quinuclidinol (AOH) racémique ainsi que l'énanthiomère (R) sont accessibles commercialement. L'énanthiomère (S) est obtenu d'après G. Lambrecht, Arch. Pharm. (1976), 309(3), 235 et Eur. J. Med. Chem. (1979), 14(2), 111.
- 10 Les autres matières premières sont directement disponibles dans le commerce, sont connues dans la littérature ou peuvent être synthétisées par des méthodes connues de l'homme du métier.
- 15 Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques mises en oeuvre pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les microanalyses élémentaires et les spectres RMN et IR confirment les structures des composés obtenus.

20

Exemple 1 : 2-Hydroxycyclohexanone

On refroidit au bain de glace 9,8 g (0,1 mol) d'oxyde de cyclohexene dans 75 ml de diméthylsulfoxyde et additionne une solution de 9 ml (0,1 mol) d'acide triflique dans 25 ml de diméthylsulfoxyde en 30 minutes. On laisse revenir à température ambiante et agite encore pendant 2 heures. On ajoute 150 ml de dichlorométhane, refroidit à -78°C et additionne en 30 minutes, 87 ml (0,5 mol) de diisopropyléthylamine. On laisse revenir à température ambiante, agite encore pendant 1 heure et verse sur 1500 ml d'une solution de bisulfate de sodium à 10 %. On extrait au dichlorométhane, sèche sur sulfate de magnésium puis évapore. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec du chlorure de méthylène et récupère 4,5 g de produit.

Exemple 2 : 1-Phényl-1,3,4,5,6,7-héxahydro-2H-benzimidazol-2-one

On agite sous reflux pendant 20 heures, un mélange de 4,5 g (39,4 mmol) de 2-hydroxycyclohexanone, 7,5g (55 mmol) de phénylurée et 7 ml d'hexanol. On concentre sous vide et recristallise le résidu solide dans l'acétone on récupère 2,5 g de produit.

(point de fusion : 220°C)

10

Exemple 3 : Bromhydrate de 2-aminocyclohexanone

On agite à 95°C pendant 8 heures un mélange de 50 g (0,27 mol) de phthalimide de potassium, 50 g (0,27 mol) de 2-chlorocyclohexanone et 200 ml de diméthylformamide. On verse sur de l'eau glacée, ajoute de l'éther et agite jusqu'à cristallisation du produit. On essore, lave à l'eau et à l'éther, sèche sous vide. On obtient 40 g de 2-(2-oxycyclohexyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (Curtin D.Y., 20 J.Am.Chem.Soc. (1955), 77, 1105-10).

(point de fusion : 155°C)

On agite au reflux pendant 4 heures un mélange de 40 g (0,16 mol) du produit précédent dans 200 ml d'acide acétique et 200 ml d'acide bromhydrique à 48 %. On refroidit au bain de glace, filtre l'acide phthalique et concentre sous vide. Le résidu d'évaporation est repris par 100 ml d'éthanol et 100 ml de toluène puis concentré sous vide. Cette opération est répétée jusqu'à obtention d'un résidu bien cristallisé. 30 On reprend avec un mélange alcool/éther 50 : 50, filtre, sèche sous vide. On obtient 20 g de produit.

(point de fusion : 153°C)

Exemple 4 : 1-Phényl-1,3,4,5,6,7-héxahydro-2H-benzimidazol-35 2-one

On agite à 125°C pendant 4 heures un mélange de 1,94 g (0,01 mol) de bromhydrate de 2-aminocyclohexanone, 1,19 g (0,01 mol) d'isocyanate de phényle et 4 ml de pyridine.

On ajoute de l'eau, agite jusqu'à cristallisation, essore, lave à l'eau et sèche. On purifie le composé par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol 95 : 5. On récupère 0,7 g de 5 produit.
(point de fusion : 224°C).

Exemple 5 : 2-Chloro-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-benzimidazole

10 On agite sous reflux pendant 6 heures un mélange de 2,3 g (0,0107 mol) de 1-phényl-1,3,4,5,6,7-héxahydro-2*H*-benzimidazol-2-one et 30 ml d'oxychlorure de phosphore (POCl₃). On évapore l'excès d'oxychlorure de phosphore sous 15 vide et hydrolyse le résidu avec de l'eau et de l'ammoniaque concentrée. On extrait au dichlorométhane deux fois, évapore et purifie le résidu par chromatographie flash sur gel de silice avec un éluant heptane/acétate d'éthyle 80 : 20. On récupère 0,8 g de produit.

20 Exemple 6 : 4,5,6,7-Tétrahydro-1*H*-benzimidazole

A 50 g (0,377 mol) de 2-chlorocyclohexanone placé dans un tricol de 1 litre on rajoute 400 ml de formamide puis chauffe 25 le mélange à 180°C pendant 2 heures et 30 minutes. Le milieu revenu à température ambiante est versé sur une solution de soude 1 N (380 ml). Ce milieu est alors placé dans un extracteur en continu liquide-liquide et extrait avec 400 ml d'acétate d'éthyle pendant 6 heures. La phase organique est 30 sèchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous vide puis purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant un gradient (méthanol de 5 à 10 % dans le dichlorométhane). On obtient 10,2 g de produit sous forme de gomme.

35 Exemple 7 : 1-Phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-benzimidazole

250 mg (2 mmol) de 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-benzimidazole, 1,1 g (2,5 mmol) de triphényle bismuth, 363 mg (2 mmol) d'acétate de cuivre et 203 mg (2 mmol) de triéthylamine sont agités

dans 5 ml de dichlorométhane à température ambiante pendant 24 heures. On ajoute alors 2 grammes de silice puis concentre le milieu sous pression réduite. La poudre obtenue est purifiée par chromatographie sur un gel de silice en éluant 5 par un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 95 : 5 : 0,5. On obtient 315 mg de produit.

Exemple 8 : 2-Méthylthio-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-benzimidazole

10 Dans un tricol de 100 ml sous azote on place 2,36 g (12 mmol) de 1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-benzimidazole, rajoute 20 ml de tétrahydrofurane, puis refroidit le mélange à -78°C. On additionne alors lentement 9 ml (14,3 mmol) d'une solution de 15 butyllithium 1,6 N dans l'hexane. On agite à -80°C pendant 5 minutes puis laisse remonter à -20°C et agite encore 45 minutes à cette température. Le milieu réactionnel est alors refroidit à -80°C et on y introduit au goutte-à-goutte une solution de 2,24 g (24 mmol) de diméthyldisulfure dilué dans 20 10 ml de tétrahydrofurane. L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante. On refroidit alors à 0°C avant d'introduire doucement 15 ml d'eau puis 15 ml d'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées puis on extrait 2 fois la phase aqueuse avec 10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases 25 organiques regroupées sont lavées 2 fois avec 10 ml d'eau, 1 fois avec 5 ml de saumure puis sèchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le brut de réaction est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme solution éluante un gradient de 1 à 2 % de méthanol 30 dans le dichlorométhane. On obtient 2,17 g de produit.
(point de fusion : 112°)

Exemple 9 : 2-Méthylsulfonyl-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-benzimidazole

35 3,8 g d'alumine préalablement humidifiée, 7,07 g (11,5 mmol) d'oxone et 10 ml de chloroforme sont vigoureusement agités. On ajoute à ce milieu une solution de 2-méthylthio-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-benzimidazole solubilisé dans 10 ml de

chloroforme puis poursuit l'agitation en portant au reflux pendant 2 heures. On refroidit à 0°C puis filtre le mélange; rince le solide avec 10 ml de chloroforme et 10 ml d'un mélange tétrahydrofurane/méthanol : 9/1. Le filtrat est

5 concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur gel de silice à l'aide d'un mélange dichlorométhane/méthanol 99/1 puis 98/2. On obtient 0,65 g de produit.

10 Exemple 10 : (S)-3-[(1-Phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)oxy]quinuclidine

0,42g (3,26 mmol) de (S)-quinuclidinol et 0,09 g (3,9 mmol) d'hydrure de sodium à 95% sont progressivement chauffés à 15 80°C dans 6 ml de diméthylformamide anhydre, durant 30 minutes. Après refroidissement à 5°C, on additionne 0,6 g (2,17 mmol) de 2-méthylsulfonyl-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzimidazole, en solution dans 4 ml de diméthylformamide anhydre. On chauffe à 100°C durant 30 minutes, puis laisse 20 30 minutes à 70°C. On refroidit et verse sur de la glace, épouse la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle, lave à la saumure et sèche sur sulfate de sodium. On purifie, après concentration, par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un gradient de méthanol dans le chloroforme. On obtient ainsi 25 0,21 g de produit. Le difumarate est cristalisé dans 1'acétone. ($\alpha_D = +16.9$; c = 1.0025 (méthanol))

Exemple 11 : N-Phényl-N' -prop-2-ynylurée

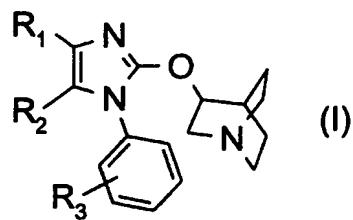
30 A une suspension de 50 ml (0,45 mol) d'isocyanate de phényle dans 160 ml de toluène, on ajoute goutte à goutte 25 g (0,45 mol) de propargylamine en solution dans 80 ml de toluène. On agite le mélange pendant 1 heure 30 minutes, filtre le précipité, lave avec un peu de toluène puis sèche à 35 l'étuve sous vide à 40°. On obtient 70,7 g de produit. (point de fusion : 133°C)

Exemple 12 : 5-Méthyl-1-phényl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one

A une suspension de 10 g (0,062 mol) de *N*-phényl-*N'*-prop-2-ynylurée dans 140 ml de toluène, on ajoute 0,8 ml de 5 méthylate de sodium 5,35 N. On porte à la température du reflux pendant 4 heures. On évapore le solvant puis reprend le résidu solide avec de l'acétone. Le produit précipite, on filtre, lave avec un peu d'acétone, sèche sous vide à 50°C. On obtient 6 g de produit.

10 (point de fusion : 207°C)

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de certains composés de formule (I) selon l'invention, obtenus de manière analogue à celle 15 décrite dans les exemples.

Tableau

N°	R ₁	R ₂	R ₃	chiralité	PF (°C)	Sel
1	CH ₃	CH ₃	H	<i>S</i> (+) $\alpha_D = +23.2$ c=1,002, méthanol	155	Fumarate
2	(CH ₂) ₄		H	racémique	180	Fumarate
3	(CH ₂) ₄		H	<i>R</i> (-) $\alpha_D = -18.9$ c=1,006, méthanol	181	Fumarate
4	(CH ₂) ₄		H	<i>S</i> (+) $\alpha_D = +16.9$ c=1,0025, méthanol	177	Fumarate
5	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	racémique	170	Fumarate
6	H	H	H	racémique	198	Fumarate

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets inhibiteurs de la liaison de la [³H]-N-méthyl-scopolamine avec les récepteurs muscariniques de type M₃ humains transfectés dans des cellules CHO (chinese hamster ovarian cells) (Buckley et al., Mol. Pharmacol. 35 : 469-476, 1989).

10 Des membranes de cellules CHO, en solution dans un tampon TRIS-HCl 10mM, EDTA 2 mM pH 7,2, exprimant le sous-type de récepteur muscarinique humain M₃ ont été fournis par la société Receptor Biology (Baltimore, USA).

15 10 à 30 µg de membranes ont été incubées dans un tampon phosphate, pH 7,4 (Sigma, St Louis, MO) en présence de 0,5 nM de [³H]-N-méthyl-scopolamine (NEN-Dupont, les Ulis, France), et d'un composé de l'invention, dans un volume total de 1 ml. La non-spécificité de la liaison a été déterminée par 0,5 µM d'atropine (Sigma, St Louis, MO). L'incubation (60 min à

20 25°C) a été stoppée par une filtration rapide sur filtres Whatmann GF/B par un dispositif de filtration Brandel. Les filtres ont été lavés trois fois par 4 ml de tampon phosphate froid, séchés et la radioactivité a été mesurée par scintillation liquide (scintillant Ultima Gold). La

25 concentration de composé déplaçant de 50% la liaison spécifique (IC₅₀) a été utilisée pour calculer les valeurs de Ki selon l'équation de Cheng-Prusoff. L'efficacité de chaque produit étudié est exprimée par le logarithme négatif de leur Ki (pKi).

30 Les CI₅₀ des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs M₃ se situent entre 1 et 350 nM.

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à 35 leurs effets antagonistes vis-à-vis des contractions du détrusor de lapin femelle, médiées par les récepteurs M₃. Des lapins femelles (Néo-Zélandais, 3-4Kg ; fournisseur ESD) âgés de 20 semaines environ ont été sacrifiés par dislocation cervicale puis exsanguinés. Après ouverture de l'abdomen, les

vessies ont été prélevées puis mises rapidement dans une solution de Krebs bicarbonatée de composition (mM) : NaCl : 114 ; KCl : 4,7 ; CaCl₂ : 2,5 ; MgSO₄ : 1,2 ; KH₂PO₄ : 1,2 ; NaHCO₃ : 25, ; acide ascorbique : 1,1 ; glucose : 11,7. Du 5 propranolol (1 μ M), du méthylsergide (1 μ M), de l'ondansetron (1 μ M), du GR113808 (1 μ M) ont été ajoutés au Krebs afin d'inhiber respectivement les récepteurs β -adrénergiques et les différents sous-types de récepteurs sérotoninergiques 5-HT₁/5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄. Les vessies ont été nettoyées, 10 dégraissées puis chaque face a été découpée en deux lambeaux longitudinaux d'environ 4 mm de large et 15 mm de long. Les tissus ont été ensuite placés dans des cuves de 20 ml thermostatées à 37°C sous aération carbogène (95 % O₂, 5% CO₂) et ont été soumis à une tension basale de 1 g. 15 La tension a été mesurée par l'intermédiaire de jauge isométriques (Hugo Sacks, type 351) reliées à des coupleurs (Gould) qui transforment et amplifient les réponses qui seront tracées sur des enregistreurs potentiométriques 4 pistes (Gould) et reliées à un système d'acquisition de 20 données (Jad, Notocord). Un temps d'équilibration d'environ 45 minutes a été observé pendant lequel le Krebs est renouvelé et la tension basale rectifiée.

Après une période d'équilibration de 30 minutes, une 25 contraction initiale au carbachol (1 μ M), puissant agoniste muscarinique, a été réalisée. Les tissus ont été ensuite rincés abondamment puis après une nouvelle période d'équilibration de 30 minutes, les tissus ont été incubés 30 minutes en présence ou non d'un composé de l'invention à 30 étudier (concentration 0,1 ou 1 μ M) avant la réalisation d'une gamme concentration -réponse au carbachol par intervalle d'une demie unité de logarithme. Les concentrations produisant la moitié de l'effet maximal (EC₅₀ (μ M)) ont été calculées pour chaque gamme (absence ou 35 présence du composé à étudier), puis la puissance du composé à déplacer la courbe de réponse au carbachol a été déterminée par un calcul de l'affinité de l'antagoniste (pK_b ou pA₂ apparent) selon la méthode de Furchtgott (Handbook of Experimental Pharmacology, 1972, 283-335).

Les pK_b des composés de l'invention se situent entre 7 et 9,5.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés 5 de l'invention sont des antagonistes des récepteurs muscariniques M_3 .

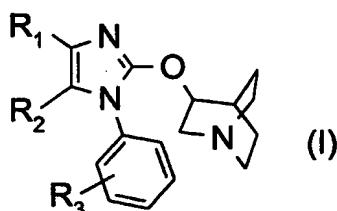
Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement du syndrome du colon irritable, de l'obstruction des voies aériennes et des instabilités vésicales, en particulier l'incontinence 10 urinaire d'urgence.

Les composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, pharmaceutiquement acceptables, peuvent être présentés sous toutes formes convenant à une 15 administration orale, rectale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, suspensions ou solutions buvables ou injectables, et dosées pour permettre une administration de 0,1 à 50 mg/kg par jour.

Revendications

1. Composé de formule (I)

5



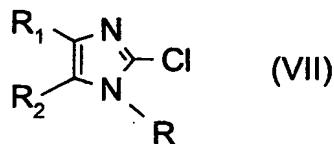
10

dans laquelle :

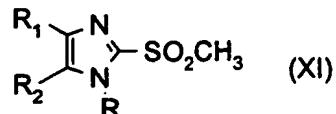
R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆ alkyle, linéaire ou 15 ramifié, ou ensemble forment un groupe polyméthylène -(CH₂)_n-, n pouvant prendre les valeurs de 3 à 6, et, R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe C₁₋₄ alkyle, linéaire ou ramifié, sous forme d'énanthiomère, de diastéréoisomère, ou de mélange de ces différentes formes, 20 y compris de mélange racémique ainsi que de ses dérivés N-oxyde et de ses sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, 25 caractérisé en ce qu'il consiste en le :
 - 3-[(1-Phényl-4,5-diméthyl-1H-imidazol-2-yl)oxy]-
 quinuclidine;
 - 3-[(1-Phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-benzimidazol-2-yl-oxy]
 quinuclidine;
 30 - 3-[(1-Phényl-4,5-diéthyl-1H-imidazol-2-yl)oxy]
 quinuclidine; ou
 - 3-[(1-Phényl-1H-imidazol-2-yl)oxy]quinuclidine.

3. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 35 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une chloroimidazole de formule (VII)

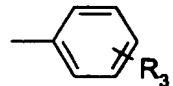


ou une sulfone de formule (XI)



5

dans lesquelles R a pour formule



et,

R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la revendication 1,
10 avec un alcoolate de 3-quinuclidinol.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon la revendication 1.

15 5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé selon la revendication 1 et un ou plusieurs excipients appropriés.

#11 WO 99/31097

L8 ANSWER 5 OF 7 WPIINDEX COPYRIGHT 2004 THE THOMSON CORP on STN
AN 1999-360081 [31] WPIINDEX
DNC C1999-106779
TI Imidazolyl quinuclidine derivatives having muscarinic receptor antagonist
activity useful for treatment of e.g. irritable bowel syndrome.
DC B02
IN BOVY, P R; COURTEMANCHE, G V C; CRESPIN, O; DEFOSSE, G; COURTEMANCHE, G
PA (SYNO) SYNTHELABO; (SNFI) SANOFI-SYNTHELABO
CYC 84
PI FR 2772378 A1 19990618 (199931)* 18
WO 9931097 A1 19990624 (199932) FR <--
RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL
OA PT SD SE SZ UG ZW
W: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GD
GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV
MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT
UA UG US UZ VN YU ZW
AU 9915664 A 19990705 (199948)
ADT FR 2772378 A1 FR 1997-15748 19971212; WO 9931097 A1 WO 1998-FR2678
19981210; AU 9915664 A AU 1999-15664 19981210
FDT AU 9915664 A Based on WO 9931097
PRAI FR 1997-15748 19971212
AN 1999-360081 [31] WPIINDEX
AB FR 2772378 A UPAB: 19990806
NOVELTY - Imidazolyl quinuclidine derivatives (I) in enantiomeric,
diastereoisomeric, and mixed forms, their N-oxides and acid addition salts
are new.
DETAILED DESCRIPTION - Imidazolyl quinuclidine derivatives of formula
(I), their salts and isomers are new:
R₁, R₂ = H, 1-4C alkyl; or
R₁+R₂ = (CH₂)_n;
n = 3 - 6;
R₃ = H, halogen, 1-4C alkyl
ACTIVITY - The concentration inhibiting 50% of the bonding of (3H)
N-methyl scopolamine to human M₃ muscarinic receptors was 1 - 350 nm.
MECHANISM OF ACTION - M₃ muscarinic receptor antagonists.
USE - For treatment of irritable bowel syndrome, obstruction of
aerial passages and vesicle instability, and especially urinary
incontinence.
Dwg.0/0

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.